

**Use of peroxidised lipids to prevent and/or treat the irritating effect of an active agent**

**Patent number:** EP1051979  
**Publication date:** 2000-11-15  
**Inventor:** DESJONQUERES STEPHANE (FR)  
**Applicant:** CARILENE LAB (FR)

**Classification:**



**- International:** **A61K9/10; A61K31/20; A61K31/203; A61K31/455; A61K31/505; A61K31/60; A61K47/44; A61P17/00; A61K31/165; A61K9/10; A61K31/185; A61K31/455; A61K31/505; A61K31/60; A61K47/44; A61P17/00; A61K31/165; (IPC1-7): A61K47/44; A61K7/48; A61K31/20; A61K31/455; A61K31/505; A61K31/60; A61K31/60; A61K31/20; A61K31/505; A61K31/20; A61K31/455; A61K31/20; A61K31/20; A61K31/19; A61K31/20; A61K31/165; A61K31/20; A61K31/07; A61K31/20; A61K31/05**

**- european:**






**Application number:** EP20000401257 20000509

**Priority number(s):** FR19990006079 19990512

**Also published as:**

 US6416767 (B1)  
 FR2793410 (A1)

**Cited documents:**

 FR2750331  
 EP0481148  
 EP0465313  
 FR2753374  
 WO9726892  
more >>

**Report a data error here**

**Abstract of EP1051979**

Compositions for topical application containing an active ingredient that causes a skin irritation in a cosmetic carrier containing a peroxidized lipid (more than 5% by weight).

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) **EP 1 051 979 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:  
15.11.2000 Bulletin 2000/46

(21) Numéro de dépôt: 00401257.1

(22) Date de dépôt: 09.05.2000

(51) Int Cl.7: **A61K 47/44**, A61K 31/60,  
A61K 31/505, A61K 31/455,  
A61K 31/20, A61K 7/48  
// (A61K31/60, 31:20),  
(A61K31/505, 31:20),  
(A61K31/455, 31:20),  
(A61K31/20, 31:19),  
(A61K31/20, 31:165),  
(A61K31/20, 31:07),  
(A61K31/20, 31:05)

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE**  
Etats d'extension désignés:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorité: 12.05.1999 FR 9906079

(71) Demandeur: **LABORATOIRE CARILENE**  
**78360 Montesson (FR)**

(72) Inventeur: **Desjonqueres, Stéphane**  
**78600 Maisons-Laffitte (FR)**

(74) Mandataire: **Giraud, Françoise**  
**Cabinet Beau de Loménie**  
**158, rue de l'Université**  
**75340 Paris Cedex 07 (FR)**

(54) **Utilisation de lipides peroxydés pour prévenir et/ou traiter les effets irritants d'un principe actif**

(57) L'invention concerne une composition pour application topique sur la peau, contenant un principe actif, notamment un principe actif pharmaceutique, à caractère irritant dans un véhicule cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable contenant plus de 5 % en

poids de lipides peroxydés.

La présence des lipides peroxydés permet de prévenir et/ou de traiter l'effet irritant dudit principe actif.

L'invention s'applique tout particulièrement à la capsaïcine et à l'acide rétinoïque, en tant que principes actifs.

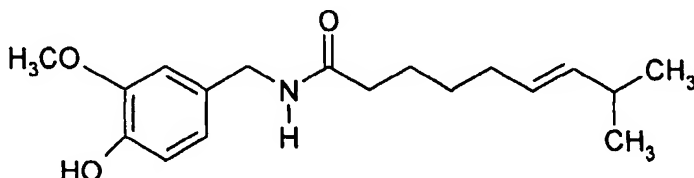
**EP 1 051 979 A1**

## Description

[0001] La présente invention concerne une nouvelle utilisation des lipides peroxydés comme agents destinés à prévenir et/ou à traiter les effets irritants d'un principe actif.

[0002] Il est bien connu qu'un certain nombre de principes actifs destinés à être utilisés par voie topique sur la peau, notamment de principes actifs utilisés en dermatologie, sont susceptibles de générer des problèmes sévères ou même très sévères de tolérance. Les effets secondaires de ces principes actifs peuvent aller de la simple irritation jusqu'à des manifestations de type eczémateuse, des risques de cloques ou de vésicules sur la peau.

[0003] Un exemple de produit bien connu provoquant de tels effets est la capsaïcine qui répond à la formule :



Il s'agit d'un produit bien connu pour son action vasodilatatrice. Grâce à cette action, la capsaïcine est largement utilisée dans des préparations à usage local dont l'effet est de procurer un afflux de sang et une sensation de chaleur. A ce titre, la capsaïcine est tout particulièrement indiquée dans le traitement des douleurs en rhumatologie. Un des inconvénients toutefois de ce produit est qu'il s'agit d'un produit irritant qui provoque des picotements sur la peau.

[0004] Un autre exemple de produit également connu pour son caractère particulièrement irritant est constitué de l'acide rétinol encore appelé vitamine A acide, principe actif particulièrement utilisé dans des compositions topiques destinées au traitement de l'acné et des rides.

[0005] Enfin d'autres principes actifs sont bien connus également pour leur caractère irritant. On citera en particulier les rétinoïdes de synthèse, le 5-fluoro uracyl, le peroxyde de benzoyle ainsi que la nicotinamide et l'acide salicylique.

[0006] On connaît différents lipides peroxydés, notamment obtenus par peroxydation d'huile végétale naturelle. On citera, en particulier, les brevets suivants BSM N°2 330 M, EP-A-293 535, FR-A-2 591 112, EP-A-225 831, EP-A-225 832, EP-A-225 833, EP-A-226 506, FR-A-2 461 744, FR-A-2 539 142 et EP-A-117 962 qui concernent soit la préparation de tels lipides peroxydés soit leurs applications dans différents domaines, en particulier dans le traitement de certaines affections dans le domaine de la rhumatologie ou de la traumatologie, ou encore en tant que produit cicatrisant.

[0007] La demande européenne EP-A-0 481 148 décrit des compositions pharmaceutiques, et notamment des compositions pharmaceutiques du domaine de la thérapeutique tumorale, renfermant, à titre de principes actifs, une huile hyper-oxygénée et un dérivé oxygéné du rétinène, en association avec un véhicule ou un excipient inerte non irritant pharmaceutiquement compatible. Dans ces compositions, l'huile hyper-oxygénée est utilisée à des doses toujours inférieures à 5 % en poids et leur but est de favoriser le passage du dérivé du rétinène dans le derme et sa fixation sur les lésions à traiter.

[0008] Il a maintenant été découvert de façon tout à fait surprenante qu'il était possible de diminuer considérablement le caractère irritant d'un principe actif, notamment d'un principe actif pharmaceutique, en particulier d'un principe actif dermatologique, à application topique en appliquant simultanément sur la peau une quantité suffisamment importante d'une composition contenant une quantité suffisamment importante de lipides peroxydés.

[0009] Ainsi, la présente invention concerne une nouvelle utilisation des lipides peroxydés, en particulier des huiles peroxydées, en tant qu'agent destiné à prévenir et/ou traiter les effets irritants d'un principe actif.

[0010] Selon un aspect particulièrement intéressant, l'invention concerne des compositions, notamment des compositions pharmaceutiques, renfermant à la fois le principe actif irritant et une quantité suffisante de lipides peroxydés.

[0011] Ainsi donc, selon un premier aspect, l'invention concerne de nouvelles compositions pour application topique sur la peau, contenant un principe actif, notamment un principe actif pharmaceutique, à caractère irritant dans un véhicule cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable contenant plus de 5 % en poids de lipides peroxydés.

[0012] Etant donné le caractère sévère des phénomènes d'irritation que se propose de résoudre la présente invention, les compositions visées par la présente invention sont généralement des compositions du domaine pharmaceutique, en particulier du domaine dermatologique.

[0013] Les lipides peroxydés dont l'utilisation est revendiquée selon la présente invention résultent de la peroxydation de corps gras insaturés.

[0014] Le degré de peroxydation est mesuré selon la norme ISO 3960.

[0015] Pour la mise en œuvre de la présente invention, on choisira avantageusement des lipides peroxydés présentant un taux de peroxydation compris entre 5 et 600 milli-équivalents par kilo, de préférence entre 30 et 500 milli-

équivalents par kilo.

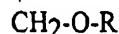
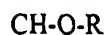
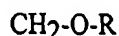
[0016] Ce taux de peroxydation sera de façon encore plus avantageuse compris entre 50 et 300 milli-équivalents par kilo, de préférence encore entre 50 et 150 milli-équivalents par kilo.

[0017] Les lipides peroxydés préférés utilisés selon l'invention résultent de la peroxydation de lipides d'origine végétale, de préférence de lipides issus d'une huile végétale naturelle.

[0018] A titre d'exemples d'huile naturelle choisie selon l'invention, on citera, l'huile d'amande douce, l'huile de noisette, l'huile d'arachide, l'huile de maïs, l'huile de pépin de raisin, l'huile de sésame et l'huile de carthame. On pourra également utiliser un mélange de ces huiles.

[0019] Selon une variante particulièrement préférée de l'invention, on choisira l'huile de maïs peroxydée et tout particulièrement une huile de maïs présentant un taux de peroxydation compris entre 500 et 600 mmili-équivalents par kilo.

[0020] Les lipides peroxydés utilisés selon l'invention sont d'une façon avantageuse constitués, à titre de constituants majoritaires, représentant généralement au moins 80 % de la masse de triglycérides répondant à la formule



dans laquelle les radicaux R sont majoritairement représentés par des acides insaturés en C<sub>18</sub> partiellement peroxydés (en fonction du taux de peroxydation dudit lipide).

[0021] Les compositions de l'invention peuvent être sous toute forme compatible avec une application topique à la surface de la peau. Ces compositions se trouveront de préférence sous la forme d'une émulsion de type huile-dans-eau ou eau-dans-huile, d'une crème, d'une pommade, d'un lait ou d'un gel, en particulier d'un gel huileux à base de silice colloïdale.

[0022] Les compositions de l'invention contiennent, pour que l'effet du lipide peroxydé soit sensible et permette de prévenir ou traiter efficacement l'effet irritant du principe actif, plus de 5 % en poids de ce lipide peroxydé.

[0023] Selon une variante avantageuse de l'invention, la concentration en lipides peroxydés dans la composition est comprise entre 5 (valeur exclue) et 97 % en poids, de préférence entre 10 et 95 %.

[0024] La concentration des compositions de l'invention en lipides peroxydés dépend à la fois de la nature du principe actif à caractère irritant et de son degré d'agressivité vis-à-vis de la peau. Elle dépend donc à la fois de la concentration et de la nature du principe actif. Toutefois, il est clair que, pour un même principe actif, cette concentration sera d'autant plus élevée que la concentration du principe actif dans la composition sera elle-même plus élevée.

[0025] Par ailleurs, et cela constitue un avantage supplémentaire de la composition selon l'invention, la présence dans ladite composition de lipides peroxydés en quantité suffisante permet, si nécessaire, d'augmenter sensiblement les concentrations habituelles en principe actif, et cela, sans avoir de risques supplémentaires d'irritation.

[0026] Comme exposé précédemment, l'invention s'adresse notamment aux principes actifs irritants des compositions connues dans le domaine pharmaceutique, notamment dans le domaine dermatologique.

[0027] A titre de principe actif particulièrement irritant, pour lesquels la présente invention apporte une solution tout particulièrement efficace, on citera la capsaïcine, les rétinoïdes de synthèse, l'acide rétinoïque, le peroxyde de benzoyle, la nicotinamide, l'acide salicylique, l'hydroquinone et le 5-fluoro uracyl.

[0028] Comme cela ressort en particulier des exemples qui suivent, l'invention s'est avérée tout particulièrement efficace dans le cas de la capsaïcine.

[0029] Selon une variante particulièrement intéressante de l'invention, dans le cas de la capsaïcine, la composition se trouve sous forme d'une émulsion de type eau-dans-huile ou huile-dans-eau contenant plus de 5 et au plus 50 % en poids d'huile peroxydée et de 0,010 % à 0,080 % de capsaïcine pure.

[0030] Selon une autre variante de l'invention et, toujours dans le cas de la capsaïcine, les compositions de l'invention pourront se trouver sous la forme d'un gel huileux, notamment d'un gel à base de silice colloïdale et contiennent dans ce cas avantageusement de 40 à 97 % en poids d'huile peroxydée et de 0,010 % à 0,08 % de capsaïcine pure.

[0031] Un autre principe actif pour lequel l'invention apporte une solution particulièrement intéressante pour éviter son caractère irritant de la peau est l'acide rétinoïque.

[0032] Dans le cas de l'acide rétinoïque, la composition sera avantageusement sous forme d'une émulsion contenant,

en poids, de préférence de 0,010 % à 0,07 % d'acide rétinolique pur. La concentration en huile peroxydée de ces compositions est supérieure à 5 % en poids et, de préférence, comprise entre 7 % et 90 %, de préférence entre 10 et 50 %.

[0033] Toujours dans le cas de l'acide rétinolique, les compositions pourront également se trouver sous forme de gel, en particulier de gels contenant de 0,010% à 0,07% en poids d'acide rétinolique pur pour 40 à 97% d'huile peroxydée.

[0034] Bien entendu, les compositions de l'invention pourront en outre comprendre différents additifs classiquement utilisés dans ce type de compositions à usage topique, en particulier en dermatologie.

[0035] Ainsi donc, les compositions de l'invention pourront contenir en outre des agents émulsionnants, des parfums, des conservateurs du type de ceux classiquement utilisés dans les compositions à usage topique en dermatologie.

[0036] Comme exposé précédemment, l'invention fournit un moyen particulièrement efficace de prévenir ou traiter tous les phénomènes d'intolérance liés à l'usage de produits pharmaceutiques, notamment dermatologiques, connus pour leurs caractéristiques irritantes ou très irritantes, les huiles peroxydées agissant par une action anti-érythémateuse ou anti-réactionnelle, permettant notamment d'éviter toute réaction eczémateuse ainsi que tout risque de formation de cloques ou de vésicules à la surface de la peau lors de l'application d'un principe actif connu pour son caractère particulièrement irritant.

[0037] L'invention offre donc un moyen de lutter efficacement contre de telles réactions en appliquant sur la peau, simultanément l'huile peroxydée en quantité suffisante et le principe actif, en vue d'éviter les désagréments liés à l'agressivité de ce principe actif.

[0038] L'invention couvre donc tous les procédés de traitement topique de la peau dans lesquels on applique simultanément un principe actif dont le caractère irritant est connu et une quantité suffisante d'huile peroxydée pour éviter tous les désagréments liés à l'application de ce principe actif sur la peau.

[0039] Ainsi donc, l'invention vise également, selon un deuxième aspect les utilisations d'un lipide peroxydé tel qu'il a été défini précédemment pour la préparation d'une composition pharmaceutique à usage topique destinée à prévenir et/ou à traiter des irritations de la peau dues à un principe actif pharmaceutique, notamment dermatologique, inclus dans ladite composition ou appliqué sur la peau conjointement avec ladite composition.

[0040] Cette utilisation permet notamment de prévenir et/ou d'éviter les manifestations eczémateuses, les formations de cloques ou de vésicules ainsi que toute action érythémateuse liée à l'application topique sur la peau dudit principe actif.

[0041] Comme exposé précédemment, cet effet pourra être obtenu en appliquant sur la peau une composition telle que définie précédemment renfermant l'huile peroxydée et le principe actif dont on veut conjurer l'effet irritant.

[0042] Cet effet pourra également être obtenu en appliquant sur la peau, conjointement avec une composition contenant un principe actif irritant, une composition contenant plus de 5 % en poids de lipides peroxydés tels que définis précédemment.

[0043] Les compositions utilisables pour la mise en oeuvre de ce procédé de traitement, contenant ou non le principe actif dont on veut éviter les effets secondaires peuvent être sous l'une des formes définies précédemment, en particulier sous forme de gel ou d'émulsion et contenir différents additifs classiquement utilisés dans le domaine de la dermatologie.

[0044] Les exemples qui suivent sont donnés à titre purement illustratif de la présente invention.

## EXEMPLES

### Exemple 1

#### **Mise en évidence de l'effet des huiles peroxydées sur la tolérance de la capsaïcine**

[0045] L'objet de l'étude réalisée selon cet exemple est de comparer la tolérance cutanée d'un produit selon l'invention avec celle d'un produit en tout point identique mais dans lequel l'huile peroxydée a été remplacée par de l'huile de vaseline.

[0046] Cette étude comparative a été réalisée en procédant selon un premier test dit test "pilote" et un deuxième test dit "test dermatologique" sur une durée plus longue de 4 jours, effectué sous contrôle dermatologique.

[0047] Les protocoles des deux tests sont donnés ci-dessous.

#### **1) Protocole des tests utilisés**

[0048]

##### **a) Protocole de l'étude « pilote »**

- *Critère d'inclusion :*  
Hommes ou femmes adultes en bonne santé
- *Critère d'exclusion :*  
Toute dermatose
- *mode d'application :*

L'expérimentateur applique lui-même une noisette du produit 1 sur la moitié inférieure latérale gauche du cou du volontaire jusqu'à la jonction avec l'épaule. L'expérimentateur masse fermement de l'oreille jusqu'à l'épaule pendant au moins 10 à 25 s jusqu'à absorption complète du produit 1 par la peau.

L'expérimentateur se lave ensuite les mains puis il applique une noisette du produit 2 sur la moitié inférieure latérale droite du cou du volontaire jusqu'à la jonction avec l'épaule. L'expérimentateur masse ensuite fermement de l'oreille jusqu'à l'épaule pendant au moins 20 à 25 s jusqu'à l'absorption complète du produit 2 par la peau.

Après 5 min, le volontaire remplit une première partie de la fiche d'observation qui lui est remise en précisant le niveau de l'effet piquant éventuel du produit ressenti ainsi que le niveau de la sensation de chaleur éventuellement ressentie.

Pour chacun de ces effets, le volontaire a le choix entre 4 niveaux : aucun, très léger, évident, intense.

L'expérimentateur, quant à lui, remplit la deuxième partie de la fiche d'observation relative à l'apparition éventuelle et à l'intensité d'un érythème en classant de la même façon le niveau (aucun, très léger, évident, intense).

#### b) Protocole du test "dermatologique"

Un deuxième test dit test "dermatologique" a été réalisé sur la même base mais avec une durée plus longue de 4 jours (de J1 à J4) avec 3 applications par jour.

Plus précisément, dans ce test, les produits sont appliqués trois fois par jour sur le côté du cou concerné de la manière suivante : application d'une noisette de produit sur la moitié inférieure latérale du cou, jusqu'à la jonction avec l'épaule et massage pendant 20 à 25 secondes jusqu'à pénétration du produit sur la partie du cou latérale, en partant de l'oreille jusqu'à la jonction du cou à l'épaule.

**[0049]** Aucun autre produit ne doit être appliqué au niveau du cou excepté les produits de toilette

**A J1:**

**[0050]**

- Les volontaires viennent au laboratoire, ils sont informés du déroulement de l'étude et remplissent une fiche de consentement et une fiche d'information en double exemplaire.
- Un examen clinique est réalisé au niveau des deux cotés du cou sous contrôle dermatologique.
- Application des deux produits (un sur chaque face latérale du cou) par la Technicienne.
- 5 minutes après la fin de l'application, la Technicienne interroge les volontaires sur les sensations qu'ils perçoivent.

**[0051]** Ces sensations sont évaluées selon l'échelle suivante :

- 0 : nulle
- 1 : très légère
- 2 : légère
- 3 : modérée
- 4 : intense
- 5 : très intense

- Distribution des produits que les volontaires appliquent chez eux selon le même protocole.
- Les volontaires font deux autres applications dans la journée et remplissent deux fiches d'évaluation 5 minutes après application (en se lavant les mains entre chaque application sur chaque hémicou).

A J2 et à J3 :

[0052]

- Trois applications dans la journée de chaque produit selon le même protocole.
- 5 minutes après la fin de chaque application, les volontaires remplissent les fiches d'évaluation.

A J4:

[0053]

- Les volontaires viennent au laboratoire et rapportent les produits et les fiches d'évaluation.
- Dernière application par la Technicienne.
- 5 minutes après la fin de l'application, la Technicienne les interroge sur les sensations qu'ils perçoivent.

## 2) Produits testés

[0054] Les produits testés dans cet exemple selon les deux protocoles ci-dessus ont la composition donnée dans les deux tableaux ci-dessous :

- Produit 1 : gel à 0,075 % en poids de capsaïcine pure en présence d'huile vaseline fluide (comparatif),
- Produit 2 : gel à 0,075 % en poids de capsaïcine pure en présence d'huile de maïs peroxydée désodorisée (exemple selon l'invention).

TABLEAU 1

| (Produit 1)                                 |            |                                  |
|---|------------|----------------------------------|
| MATIERES PREMIERES                          | % en poids | Quantités pesées pour 3000 g (g) |
| Vaseline                                    | 91,925     | 2535                             |
| Aérosil® 300                                | 7          | 210                              |
| Pronalen capsicum à 1% de capsaïcine        |            | 225                              |
| soit en capsaïcine pure sur le produit fini | 0,075      |                                  |
| Parfum                                      | 1          | 30                               |

TABLEAU 2

| (Produit 2)                                 |            |                                  |
|---|------------|----------------------------------|
| MATIERES PREMIERES                          | % en poids | Quantités pesées pour 3000 g (g) |
| Huile de maïs peroxydée désodorisée         | 90,925     | 2505                             |
| Aérosil® 300                                | 7          | 210                              |
| Pronalen capsicum à 1% de capsaïcine        |            | 225                              |
| soit en capsaïcine pure sur le produit fini | 0,075      |                                  |
| Parfum                                      | 2          | 60                               |

## 3) Résultats

[0055]

### a) Test pilote

Le test «pilote» a été réalisé sur 16 personnes selon le protocole donné ci-dessus.

Les tableaux 3, 4 et 5 ci-dessous donnent respectivement les niveaux obtenus en ce qui concerne l'effet piquant, la sensation de chaleur et le niveau d'érythème pour le produit selon l'invention (produit 2) en comparaison avec le produit 1 contenant de la vaseline en remplacement de l'huile peroxydée.

TABLEAU 3 : effet piquant

|           | Aucun | Très léger | Evident | Intense | TOTAL |
|-----------|-------|------------|---------|---------|-------|
| Produit 1 | 0     | 1          | 12      | 3       | 16    |
| Produit 2 | 14    | 2          | 0       | 0       | 16    |

TABLEAU 4 : Sensation de chaleur

|           | Aucune | Très légère | Evidente | Intense | TOTAL |
|-----------|--------|-------------|----------|---------|-------|
| Produit 1 | 7      | 9           | 0        | 0       | 16    |
| Produit 2 | 15     | 1           | 0        | 0       | 16    |

TABLEAU 5 : érythème

|           | Aucun | Très léger | Evident | Intense | TOTAL |
|-----------|-------|------------|---------|---------|-------|
| Produit 1 | 4     | 3          | 7       | 2       | 16    |
| Produit 2 | 15    | 1          | 0       | 0       | 16    |

Il apparaît clairement que les huiles peroxydées permettent de diminuer beaucoup plus nettement les effets secondaires de la capsaïcine, que la vaseline.

b) Le test « dermatologique » a été appliqué à 40 volontaires sains, un de sexe masculin et 39 de sexe féminin, d'âge compris entre 18 et 57 ans (âge moyen  $33 \pm 2$  ans) qui ont participé à cette étude.

Ce test a été suivi d'une exploitation statistique des résultats et a permis de confirmer en tout point les résultats observés dans le test « pilote ». Plus précisément :

à chaque application, les picotements ressentis avec le produit 1 sont nettement supérieurs à ceux ressentis avec le produit 2,

de même les érythèmes constatés sont nettement plus importants avec le produit 1 qu'avec le produit 2.

La sensation de chaleur est également nettement supérieure avec le produit 1 et les démangeaisons ont été le plus souvent supérieures avec le produit 1.

Ainsi donc, pour tous les paramètres étudiés, le produit 1 a procuré des sensations nettement plus intenses que le produit 2. Ce deuxième test a donc permis de confirmer les résultats du test pilote.

#### Exemple 2

**Mise en évidence de l'effet de la présence d'une huile peroxydée sur la tolérance de l'acide rétinolique**

[0056]

#### *a) Protocole du test*

La méthode utilisée selon ce test est celle décrite par PHILLIPS et al dans Toxic and Applied Pharmacology,



21:369-382, 1972.

Selon cette méthode, les produits à tester sont incorporés dans des patches.

Les patches sont renouvelés quotidiennement, 5 jours par semaine, pendant 21 jours au même endroit de la peau.

Après avoir enlevé le patch, on effectue une lecture du caractère irritant du produit en attribuant une note comprise entre 0 et 4 selon l'échelle ci-dessous :

- 0 = aucun effet
- 0,5 = réaction douteuse
- 1 = érythème
- 2 = érythème et induration
- 3 = érythème et induration et vésicules
- 4 = cloques

On calcule pour chaque produit testé une note cumulative qui est la somme des notes obtenues pendant les 21 jours du test.

b) *Produits testés :*

4 produits ont été comparés dans le cadre de l'étude et appliqués chacun dans les mêmes conditions aux individus ayant participé à cette étude.

Il s'agit de :

- Produit n° 1 : un gel contenant, en poids, 90 % d'huile peroxydée et 0,05 % d'acide rétinoïque
- Produit n° 2 : le produit commercialisé par les Laboratoires ORTHO sous la marque RETIN-A-® Micro à 0,1 % d'acide rétinoïque
- Produit n° 3 : le produit commercialisé par les Laboratoires ORTHO sous la marque RETIN-A-® Gel à 0,025 % d'acide rétinoïque
- Produit n° 4 : le produit commercialisé par les Laboratoires ORTHO sous la marque RETIN-A-® Gel à 0,01 % d'acide rétinoïque

c) *Résultats obtenus*

Le test a été effectué, selon le protocole ci-dessus, sur 25 sujets de plus de 18 ans en bonne santé.

Les résultats cumulatifs (somme des notes attribuées quotidiennement, pour chaque produit, sur les 25 sujets ayant participé à l'étude), observés au bout de 21 jours selon l'échelle de lecture donnée précédemment, ont été les suivants :

- Produit 1 : 0
- Produit 2 : 15
- Produit 3 : 80
- Produit 4 : 54

Cette étude montre donc clairement que, dans les conditions du test, le produit selon l'invention s'est avéré beaucoup moins irritant que les produits comparatifs.

### Exemple 3

#### Bases de formulation utilisable comme véhicule pour les compositions de l'invention

[0057] Les proportions dans les exemples qui suivent sont données en pourcentage en poids.

| a) Préparation liquide huileuse |        |
|---------------------------------|--------|
| Huile végétale peroxydée        | 45 %   |
| Huile de vaseline fluide        | 34,1 % |
| Parahydroxybenzoate de propyle  | 0,2 %  |
| Stéarine                        | 8 %    |
| Huile silicone                  | 10,7 % |
| Parfum                          | 2 %    |

## b) Lotion huileuse

|                          |      |
|--------------------------|------|
| Huile végétale peroxydée | 36 % |
| Huile de noisette        | 60 % |
| Parfum                   | 4 %  |

## c) Lotion hydroalcoolique

|                                       |         |
|---------------------------------------|---------|
| Huile végétale peroxydée              | 10 %    |
| Dragoxat-2 éthyléthyl-2-éthylhexanate | 3 %     |
| Butyl hydroxyanisol                   | 0,01 %  |
| Alcool dénaturée 99.9                 | 23 %    |
| Parfum                                | 0,10 %  |
| Eau déminéralisée                     | QSP 100 |

## d) Emulsion eau-dans-huile

|                              |         |
|------------------------------|---------|
| Huile végétale peroxydée     | 30 %    |
| Glycérides semi synthétiques | 30 %    |
| Eau                          | QSP 100 |

## e) Crème contenant une émulsion de type huile-dans-eau

|  |          |
|--|----------|
| Huile végétale peroxydée   | 20 %     |
| Copolymères acryliques anioniques en dispersion dans huile blanche | 4,00 %   |
| Parahydroxybenzoate de méthyl sodé                                 | 0,15 %   |
| Parahydroxybenzoate de propyl sodé                                 | 0,05 %   |
| Méthylchloroisothiazoline-méthylisothiazolinone                    | 0,0012 % |
| Parfum   | 0,05 %   |
| Eau déminéralisée  | QSP 100  |

## f) Gel aqueux

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| Uvinul MS 40 (Laserson)           | 0,050      |
| Triéthanolamine 99                | 0,5 %      |
| Carbopol 934 solution à 2 %       | 25 %       |
| Huile végétale peroxydée          | 10 %       |
| Alcool éthylique dénaturé 95/96 % | 40 %       |
| Parfum                            | 0,30 %     |
| Eau déminéralisée                 | Q.S.P. 100 |

## g) Crème contenant une émulsion de type huile-dans-eau

|   |        |
|---|--------|
| Huile végétale peroxydée                                      | 25 %   |
| Salcare SC 81   | 6%     |
| Parfum  | 1 %    |
| Triéthanolamine   | 0,85 % |
| Para hydroxybenzoate de méthyle                               | 0,15 % |
| Para hydroxybenzoate de propyle                               | 0,05 % |
| Chlorométhylchloroisothiazoline, Chlorométhylisothiazolinone. | 0,05 % |

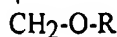
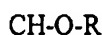
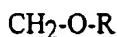
(suite)

|  |            |
|--|------------|
| g) Crème contenant une émulsion de type huile-dans-eau |            |
| Eau déminéralisée                                      | Q.S.P. 100 |

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| h) Gel huileux           |         |
| Huile végétale peroxydée | 92,20 % |
| Aerosil 300              | 7 %     |
| Arôme ; Parfum           | 0,8 %   |

**Revendications**

- Composition pour application topique sur la peau, contenant un principe actif, notamment un principe actif pharmaceutique, à caractère irritant dans un véhicule cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, caractérisée en ce que ledit véhicule contient plus de 5 % en poids de lipides peroxydés.
- Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que lesdits lipides peroxydés présentent un taux de peroxydation compris entre 5 et 600, de préférence entre 30 et 500, de préférence encore entre 50 et 300, de préférence encore entre 50 et 150 milli-équivalents par kilo.
- Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que lesdits lipides peroxydés comprennent, à titre de constituants majoritaires, des triglycérides partiellement oxydés répondant à la formule générale :



dans laquelle les radicaux R sont des acides insaturés en C<sub>18</sub> partiellement peroxydés.

- Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que lesdits lipides peroxydés sont obtenus par peroxydation de lipides d'origine végétale, de préférence de lipides issus d'une huile végétale naturelle.
- Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'huile naturelle est choisie dans le groupe constitué de l'huile d'amande douce, de l'huile de noisette, de l'huile d'arachide, de l'huile de maïs, de l'huile de pépin de raisin, de l'huile de sésame et de l'huile de carthame et de leurs mélanges.
- Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'une émulsion de type huile-dans-eau ou eau-dans-huile, d'une crème, d'une pommade, d'un lait ou d'un gel, en particulier d'un gel huileux à base de silice colloïdale.
- Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que ledit principe actif à caractère irritant est choisi dans le groupe constitué de la capsaïcine, des rétinoïdes de synthèse, de l'acide rétinoïque, du peroxyde de benzoyle, de la nicotinamide, de l'acide salicylique, de l'hydroquinone, et du 5-fluoro uracyl.
- Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe actif de la capsaïcine.
- Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'une émulsion de type eau-

dans-huile ou huile-dans-eau contenant plus de 5 % et au plus 50 % en poids d'huile peroxydée et de 0,010 % à 0,080 % de capsaïcine pure.

10. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'un gel huileux, notamment d'un gel à base de silice colloïdale, et contient de 40 à 97 % en poids d'huile peroxydée et de 0,010 % à 0,08 % de capsaïcine pure.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le principe actif est de l'acide rétinolique.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'une émulsion contenant en poids, de préférence 0,010 % à 0,07 % d'acide rétinolique pur, et plus de 5 %, de préférence 7 à 90 %, d'huile peroxydée.

13. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'un gel contenant de 0,010 % à 0,07 % en poids d'acide rétinolique pur pour 40 à 97 % d'huile peroxydée.

14. Utilisation d'un lipide peroxydé tel que défini dans l'une des revendications 1 à 5, pour la préparation d'une composition pharmaceutique à usage topique destinée à prévenir et/ou à traiter l'irritation de la peau due à un principe actif pharmaceutique, notamment dermatologique, inclus dans ladite composition ou appliqué sur la peau conjointement avec ladite composition.

15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce que ladite composition est destinée à prévenir et/ou à éviter les manifestations eczémateuses, les formations de cloques ou de vésicules ainsi que toute action érythémateuse liée à l'application topique sur la peau dudit principe actif irritant.

16. Utilisation selon l'une des revendications 14 ou 15, caractérisée en ce que ladite composition contient au moins 5 % en poids de lipide peroxydé.

17. Utilisation selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que ledit lipide peroxydé est tel que défini dans l'une des revendications 2 à 5.

18. Utilisation selon l'une des revendications 14 à 17, caractérisée en ce que ledit principe actif irritant est inclus dans ladite composition pharmaceutique, cette dernière étant telle que définie selon l'une des revendications 1 à 13.



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 00 40 1257

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS  |  |   |   |
|--|--|---|---|
| Catégorie  | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes  | Revendication concernée   | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)   |
| X  | FR 2 750 331 A (RIVADIS LAB)<br>2 janvier 1998 (1998-01-02)<br>* page 3, ligne 6 - ligne 25 *<br>* revendications; exemples *  | 1-7, 11,<br>14-18   | A61K47/44<br>A61K31/60<br>A61K31/505<br>A61K31/455<br>A61K31/20   |
| D,X  | EP 0 481 148 A (DIETLIN FRANCOIS ;FREDJ DANIELE (FR)) 22 avril 1992 (1992-04-22)<br>* page 2, ligne 5 - ligne 41 *<br>* page 3, ligne 10 - ligne 15 *<br>* revendications 1-9; exemple 1 * | 1-7, 11,<br>14-18   | A61K7/48<br>//(A61K31/60,<br>31:20),<br>(A61K31/505,<br>31:20),<br>(A61K31/455,<br>31:20),<br>(A61K31/20,<br>31:19),<br>(A61K31/20,<br>31:165),<br>(A61K31/20,<br>31:07), |
| X  | EP 0 465 313 A (LED EVOLUTION DERMATOLOG)<br>8 janvier 1992 (1992-01-08)<br>* page 2, ligne 26 - page 3, ligne 5 *<br>* revendications; exemples *   | 1-6   |   |
| X  | FR 2 753 374 A (RIVADIS LAB)<br>20 mars 1998 (1998-03-20)<br>* page 2, ligne 33 - page 3, ligne 31 *<br>* revendications 1,16-22; exemples 1-4 *   | 1-6   |   |
| X  | WO 97 26892 A (CARILENE LAB ;DESJONQUERES STEPHANE (FR))<br>31 juillet 1997 (1997-07-31)<br>* page 4, ligne 23 - page 5, ligne 27 *<br>* revendications; exemple 1 *                       | 1-6   | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHES (Int.Cl.7)<br>A61K  |
| D,X  | EP 0 225 831 A (DESJONQUERES STEPHANE)<br>16 juin 1987 (1987-06-16)<br>* page 2, ligne 38 - ligne 52 *<br>* page 3, ligne 19 - ligne 25 *  | 14-17   |   |
| A  | EP 0 391 780 A (DESJONQUERES STEPHANE)<br>10 octobre 1990 (1990-10-10)<br>* colonne 1, ligne 1 - ligne 17 *<br>* colonne 1, ligne 47 - colonne 2, ligne 38 *                               | 14-18   |   |
| Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications   |  |   |   |
| Lieu de la recherche<br><b>LA HAYE</b>   |  | Date d'achèvement de la recherche<br><b>18 août 2000</b>  | Examineur<br><b>Epskamp, S</b>  |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES<br>X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire |  | T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>& : membre de la même famille, document correspondant |   |

EPO FORM 1503 03.82 (P04C02)



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande  
EP 00 40 1257

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| Catégorie   | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | Revendication concernée                                  | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.CI.7)       |
|   |   |  | (A61K31/20, 31:05)                        |
|   |   |  | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CI.7) |
| Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications  |   |  |   |
| Lieu de la recherche<br><b>LA HAYE</b>  |   | Date d'achèvement de la recherche<br><b>18 août 2000</b> | Examineur<br><b>Epskamp, S</b>            |
| <p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/> Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/> A : antérieur-plan technologique<br/> O : divulgation non-écrite<br/> P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/> E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date<br/> D : cité dans la demande<br/> L : cité pour d'autres raisons</p> <p>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> |   |  |   |

EPO FORM 1503 (03.02) (P4/C02)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 00 40 1257

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

18-08-2000

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s)      | Date de<br>publication                 |
|---|------------------------|--|--|
| FR 2750331 A                                    | 02-01-1998             | AUCUN  |  |
| EP 0481148 A                                    | 22-04-1992             | AUCUN  |  |
| EP 0465313 A                                    | 08-01-1992             | FR 2663849 A<br>AT 112964 T<br>DE 69104656 D | 03-01-1992<br>15-11-1994<br>24-11-1994 |
| FR 2753374 A                                    | 20-03-1998             | AUCUN  |  |
| WO 9726892 A                                    | 31-07-1997             | FR 2744017 A<br>EP 0881902 A<br>US 6001378 A | 01-08-1997<br>09-12-1998<br>14-12-1999 |
| EP 0225831 A                                    | 16-06-1987             | FR 2591109 A<br>AT 61524 T<br>DE 3678113 D   | 12-06-1987<br>15-03-1991<br>18-04-1991 |
| EP 0391780 A                                    | 10-10-1990             | FR 2645443 A<br>AT 92305 T<br>DE 69002516 D  | 12-10-1990<br>15-08-1993<br>09-09-1993 |

EPO FORM P0460

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82